

### **Définition possible d'un système complexe**

- Un consensus existe sur des propriétés communes à la plupart des systèmes complexes:
- le système est composé d'un grand nombre d'éléments;
  - souvent les éléments sont de plusieurs types et possèdent une structure interne qui ne peut être négligée;
  - les éléments sont reliés par des interactions non linéaires, souvent de différents types;
  - le système est soumis à des influences extérieures à différentes échelles.

Mais pour moi la principale caractéristique d'un système complexe est sa causalité circulaire, en termes plus explicites l'existence de rétroactions des comportements collectifs et des propriétés émergentes (macroscopiques) sur le comportement des éléments (microscopiques). Les éléments vont collectivement modifier leur environnement, qui en retour va les contraindre et modifier leurs états ou comportements possibles. Dans un système complexe, connaître les propriétés et le comportement des éléments isolés n'est pas suffisant pour prédire le comportement global du système.

### **Méthodes**

Pour déterminer les processus responsables du comportement du système, il va être nécessaire d'identifier et de décrire explicitement les composants élémentaires et leurs interactions. Mais cette approche d'apparence réductionniste doit impérativement être menée dans le contexte fourni par les propriétés émergentes, autrement dit il faut étudier le comportement des constituants individuels mais non des constituants isolés. Les méthodes pour découvrir et comprendre le rôle des boucles de rétroactions dans les systèmes complexes doivent donc considérer conjointement plusieurs niveaux d'organisation. Pour la détermination des propriétés émergentes, dans la direction ``bottom-up'', je propose d'introduire des paramètres effectifs (coefficient de diffusion homogénéisé, constantes de couplage ou de réaction apparentes, par exemple) qui ne retiennent des détails microscopiques que ce qui contrôle le comportement macroscopique. Inversement, dans la direction ``top-down'', des champs, contraintes et stimuli effectifs vont permettre de prendre en compte les influences macroscopiques au niveau de la description microscopique. La conjonction de ces deux approches conduit à une description intégrée cohérente.

### **Un exemple (Malo et al. 2010)**

La question est de comprendre les mécanismes de l'échappement métastatique primaire, un événement rare qui ne peut donc pas être directement observé ou étudié expérimentalement. Notre hypothèse de travail est le rôle central d'une protéine, PAI-1, produite en grande quantité par les cellules cancéreuses, et capable in vitro d'induire une transition d'un état prolifératif à un état où la cellule possède une grande motilité. Une description mono-échelle, par exemple en termes d'équations aux dérivées partielles (modèle de réaction-diffusion) ne peut pas capturer les mécanismes impliqués et rendre compte de l'échappement de quelques cellules essaimant loin de la tumeur. Le scénario que nous proposons décrit au contraire un processus collectif modifiant l'état de quelques cellules via une modification de l'environnement local de la tumeur, cellules sélectionnées suivant la géométrie aléatoire et contingente de la tumeur. Dans le cadre de la théorie des systèmes dynamiques, nous avons modélisé la transition cellulaire impliquée, en faisant varier l'environnement avec comme paramètre de contrôle la concentration en protéine PAI-1 extracellulaire produite collectivement par les cellules tumorales. En utilisant un automate cellulaire et une simulation multi-agents, nous avons montré la possibilité d'une accumulation très localisée de PAI-1, jusqu'à des niveaux dépassant le seuil requis pour observer la transition. L'articulation de ces deux approches "top-down" et "bottom-up" permet de proposer un scénario spatio-temporel intégré rendant compte de l'échappement métastatique.

### **Résultats**

Cette étude offre une explication mécaniste du rôle de la protéine PAI-1 dans l'échappement métastatique, centrée sur sa capacité à contrôler la motilité cellulaire et produite collectivement par la tumeur. Elle nous a conduit à élaborer le protocole de nouvelles expériences, qui ont validé l'existence de la transition inverse (retour des cellules métastatiques mobiles à des cellules capables de proliférer), montrant ainsi que la transition vers un comportement métastatique ne requiert pas de mutations supplémentaires des cellules cancéreuses concernées, mais qu'il s'agit au contraire d'un changement d'état

dynamique et réversible. Sur le long terme, cette étude suggère des cibles thérapeutiques pour réduire le risque de métastases.

**Pour en savoir plus**

\* A. Lesne. Complexité du vivant, sélection naturelle et évolution, *Natures, Sciences, Sociétés* **16**, 150-153 (2008); 17, 55-56 (2009).

\* A. Lesne. Biologie des systèmes : l'organisation multiéchelle des systèmes vivants, *Médecine Sciences* **25**, 585-587 (2009).

\* M. Malo, A. Cartier-Michaud, E. Fabre-Guillevin, G. Hutzler, F. Delaplace, G. Barlovatz-Meimon, A. Lesne. When a collective outcome triggers a rare individual event : a mode of metastatic process in a cell population, *Mathematical Population Studies*, sous presse (2010).

\* Werner, B.T. (1999) Complexity in natural landform patterns, *Science* **284**, 102-104.

**Rédigé par Annick LESNE** (CNRS UMR 7600 & IHÉS)